

ARTICOLO ORIGINALE

Donne affette da disturbi emorragici

Principi europei in materia di assistenza per donne e ragazze affette da disturbi emorragici ereditari

Karin van Galen¹  | Michelle Lavin²  | Naja Skouw-Rasmussen³ |
Kathelijin Fischer¹  | Declan Noone⁴  | Debra Pollard⁵ |
Eveline Mauser-Bunschoten¹ | KateKhair⁶  | Keith Gomez⁵  | Ellen van Loon⁷ |
Catherine N. Bagot⁸ | Petra Elfvinge⁹ | Roseline d'Oiron¹⁰  |
Rezan Abdul-Kadir¹¹  | a nome dell'European Haemophilia Consortium (Consorzio europeo di emofilia, EHC) e della European Association for Haemophilia and Allied Disorders (Associazione Europea per l'Emofilia e Disturbi Analoghi, EAHAD)

¹ Van Crevelkliniek, University Medical Center Utrecht, University Utrecht, Utrecht, Paesi Bassi
² Irish Centre for Vascular Biology, School of Pharmacy and Biomedical Sciences, RCSI, Dublin and National Coagulation Centre, St. James' Hospital, Dublino, Irlanda
³ European Haemophilia Consortium, Bruxelles, Belgio
⁴ President, European Haemophilia Consortium, Bruxelles, Belgio
⁵ Haemophilia Centre and Thrombosis Unit, Royal Free London NHS Foundation Trust, Londra, Regno Unito
⁶ Director of Research, Haemnet, Londra, Regno Unito
⁷ Department of Psychology, UZ Leuven, Leuven, Belgio
⁸ Department of Haematology, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, Regno Unito
⁹ Department of Haematology, Karolinska University, Stoccolma, Svezia
¹⁰ Centre de Référence de l'Hémophilie et des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles, APHP Paris Saclay-Hopital Bicetre and Inserm, U 1176 Le Kremlin-Bicetre, Francia
¹¹ Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal Free London NHS Foundation Trust and Institute for Women's Health, University College London, Londra, Regno Unito

Corrispondenza
Karin van Galen, Heidelberglaan 100, 3584 CX
Utrecht, Indirizzo: P.O. Box 85500, 3508 GA
Utrecht, The Netherlands.
E-mail: k.p.m.vangalen@umcutrecht.nl

Abstract
Introduzione: Nonostante la crescente consapevolezza dei problemi affrontati dalle donne e dalle ragazze affette da disturbi emorragici ereditari (WGBD), gli standard assistenziali sono carenti, con disparità nella diagnosi e nel trattamento delle WGBD in Europa. Il nostro obiettivo è stato quello di sviluppare principi pratici di assistenza (PoC) per promuovere la standardizzazione dell'assistenza per le WGBD all'interno dei centri europei per il trattamento e l'assistenza completa dell'emofilia (HTC/CCC).
Metodi: Il processo di co-creazione, supportato dalla European Association for Haemophilia and Allied Disorders (Associazione Europea per l'Emofilia e Disturbi Affini Analoghi), ha visto quattro incontri multidisciplinari con operatori sanitari (HCP) esperti nell'assistenza delle WGBD e rappresentanti dell'European

Il presente è un articolo ad accesso libero ai sensi della Licenza [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), che permette l'uso e la distribuzione con qualsiasi mezzo, a condizione che il lavoro originale sia adeguatamente citato, l'uso non sia commerciale e non vengano apportate modifiche o adattamenti.
© 2021 Gli autori. Haemophilia pubblicato da John Wiley & Sons Ltd.

Commented [I1]: Maybe the names of the associations should be left in their original form throughout the document.

Formatted: French (Belgium)

Field Code Changed

Haemophilia Consortium (Consorzio europeo di emofilia), abbinati a un'ampia consultazione con pazienti e HCP della comunità europea dell'emofilia. Sono inoltre state contattate per confermare le associazioni medico-scientifiche di paesi extra europei pertinenti.

Risultati: Abbiamo sviluppato dieci PoC per le WGBD, sottolineando l'importanza e i benefici di un approccio centralizzato, multidisciplinare, completo e centrato sulla famiglia per sostenere e gestire le WGBD durante tutte le fasi della vita. I presenti PoC sottolineano il diritto a un accesso equo e alla qualità dell'assistenza per tutti i soggetti affetti da disturbi emorragici ereditari (BD), indipendentemente dal genere. Numerose associazioni medico-scientifiche di paesi extra europei hanno anche confermato il loro appoggio.

Conclusioni: Dieci PoC per le WGBD sono stati creati attraverso un processo iterativo tra le parti interessate, appoggiato dalle associazioni medico-scientifiche competenti sparse in tutto il mondo. I presenti PoC possono servire come punto di riferimento per la diagnosi e la gestione multidisciplinare completa delle WGBD, nonché migliorare la consapevolezza delle loro difficoltà specifiche. I PoC offrono un quadro di riferimento per orientare gli HTC/CCC nel fornire un'assistenza equa a tutte le WGBD, sia nei loro servizi che in altre strutture sanitarie. L'implementazione di questi principi mira ad avere un impatto positivo sulla salute, sul benessere e sulla qualità di vita delle WGBD.

PAROLE CHIAVE

disturbi emorragici, eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale, emorragia post-partum e riproduzione, gravidanza, principi in materia di assistenza, donne

1 | INTRODUZIONE

L'erogazione delle prestazioni di assistenza ai soggetti affetti da disturbi emorragici (BD) si è evoluta, da un focus sui soggetti maschili affetti da emofilia fino ad includere un ampio spettro di patologie, tra cui la malattia di von Willebrand (VWD), carenze di fattori rari, disturbi piastrinici e altri rari disturbi emorragici. Ciò implica che un numero sempre crescente di donne e ragazze viene diagnosticato e sottoposto a un trattamento per i disturbi emorragici (BD). L'evoluzione dei servizi di assistenza e di trattamento rappresenta una sfida sia per i pazienti che per i centri di trattamento/assistenza dell'emofilia (HTC/CCC). Molte delle difficoltà specifiche che le WGBD devono affrontare non sono attualmente soddisfatte da tutti gli HTC/CCC.

Circa una donna su cinque che si presenta da un ginecologo con un'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB) è affetta da un BD preesistente.^{1,2} L'assenza di diagnosi di BD rimane molto comune con ritardi diagnostici medi di 8-16 anni nelle donne e ragazze.³⁻⁶ L'identificazione delle donne portatrici di emofilia (HC) è inadeguata, con test genetici spesso tardivi (età media 30 anni), e con il 31% delle donne che non è consapevole del proprio stato di portatrice al momento del parto, nonostante una storia familiare nota.^{7,8} Invece, tra le HC incluse in un database, lo stato di portatrice nella madre è

stato accertato nel 94% delle gravidanze prima del concepimento, il che sottolinea l'importanza del riconoscimento e della registrazione delle WGBD.⁹

Le WGBD continuano a non essere sufficientemente diagnosticate e trattate, infatti con gli attuali approcci alla gestione prima del parto non si riescono a ridurre i rischi di emorragia post-partum (PPH). Nonostante la disponibilità di trattamenti specialistici negli HTC/CCC, oltre il 70% delle pazienti HC in gravidanza non ha avuto alcun contatto con gli HTC prima del parto.⁹⁻¹³ Le portatrici di emofilia (HC) segnalano numerose emorragie spontanee e sono a maggior rischio di emorragie prolungate a seguito di interventi chirurgici, estrazioni dentarie e tonsillectomia, il che suggerisce misure preventive inadeguate.^{14,15} L'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB) costituisce un tema importante, costantemente riportato dalle WGBD per diversi disturbi emorragici (BD) ereditari, poiché interferiscono con la vita normale. Occorre una migliore gestione, chiaramente evidenziata dalle esperienze delle WGBD.¹⁶⁻¹⁸

Oltre alla salute fisica, i disturbi emorragici (BD) possono influenzare negativamente le attività sociali e le relazioni sessuali. La diagnosi di BD può avere un forte impatto sulle decisioni delle WGBD di avere figli.¹⁶ Queste donne vanno incontro a maggiori rischi legati a problemi di salute psicologica dovuti ai sintomi e/o ai potenziali rischi per i loro figli.¹⁹ Un confronto aperto con gli operatori sanitari (HCP) e

Commented [I2]: Repeated sentence.

gli stessi familiari è ostacolato dai pregiudizi riguardanti il ciclo mestruale.⁴ Per gestire meglio le WGBD occorre un impegno proattivo da parte del personale sanitario, che comprenda anche la gestione delle problematiche psicosociali associate.^{17,20,21}

Il presente progetto di co-creazione multidisciplinare si pone l'obiettivo di definire i Principi europei in materia di assistenza (PoC) per la gestione delle WGBD, che possano servire come punto di riferimento per la diagnosi e la fornitura di un'assistenza multidisciplinare completa, a supporto degli HTC/CCC nel fornire un'assistenza equa per le WGBD nei loro servizi e in altre strutture sanitarie.

2 | METODI

I presenti PoC costituiscono un'iniziativa congiunta del gruppo di lavoro multidisciplinare Donne e disturbi emorragici (BD) dell'European Association for Haemophilia and Allied Disorders (Associazione Europea per l'Emofilia e Disturbi Analoghi, EAHAD) e dell'European Haemophilia Consortium (Consorzio Europeo di Emofilia, EHC). Il processo di co-creazione ha visto quattro incontri multidisciplinari con operatori sanitari esperti nell'assistenza di pazienti affette da BD e rappresentanti dell'EHC, abbinati a un'ampia consultazione con pazienti e HCP della comunità europea dell'emofilia (Figura 1). I presenti PoC sono stati elaborati allo scopo di integrare e migliorare l'attuale pratica clinica degli HTC/CCC e mirano a garantire un'assistenza di qualità ottimale per le WGBD, incluso il coinvolgimento del paziente. I comunicati e i relativi testi sono stati pensati per essere senza tempo, il più possibile inclusivi e per fornire consigli chiari a sostegno della pratica clinica negli HTC/CCC sparsi in tutto il mondo.



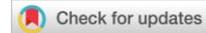
FIGURA 1 Diagramma di flusso di co-creazione dei principi di assistenza per le donne e le ragazze affette da disturbi emorragici. Abbreviazioni: PoC, principi in materia di assistenza;

EAHAD, European Association for Haemophilia and Allied Disorders (Associazione Europea per l'Emofilia e Disturbi Analoghi); EHC, European Haemophilia Consortium (Consorzio europeo di emofilia); EAHAD 2021, congresso annuale virtuale EAHAD tenutosi nel 2021

Il team multidisciplinare europeo comprendeva 6 ematologi, un ematologo pediatrico, 3 infermieri specializzati nel trattamento dell'emofilia, un direttore della ricerca, un ostetrico ginecologo, un paziente o rappresentante dei pazienti e uno psicologo. Successivamente alla stesura delle bozze dei comunicati è stato richiesto un feedback a tutta la comunità EAHAD e a 10-15 EHC WGBD. I soggetti coinvolti sono stati consultati tramite un sondaggio online, a cui è stato richiesto un feedback completo su ciascun comunicato. Sono stati apportati emendamenti ai PoC in base alle 51 risposte, tra cui 5 delle WGBD. Tali dati sono disponibili su richiesta dall'EAHAD unitamente all'autorizzazione da parte dell'autore corrispondente. Inoltre, i principi in materia di assistenza (PoC) sono stati esaminati dall'EHC prima del loro completamento. Al completamento, è stata richiesta la revisione e il supporto delle seguenti associazioni internazionali: la Foundation for Women and Girls with Blood Disorders (Fondazione per le donne e le ragazze affette con disturbi del sangue, USA), la National Hemophilia Foundation (Fondazione nazionale emofiliaci, USA), l'International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis (Comitato scientifico e di standardizzazione dell'associazione internazionale per la trombosi e l'emostasi che si occupa delle questioni relative alla salute delle donne in materia di trombosi ed emostasi), la World Federation of Hemophilia (Federazione mondiale dell'emofilia, WFH), Women Inherited Bleeding Disorders Committee (Comitato per i disturbi emorragici ereditari delle donne, WIBD) e il WFH Medical Advisory Board (Consiglio consultivo in materia del WFH). Inoltre, i PoC sono stati presentati in occasione del congresso virtuale EAHAD tenutosi nel 2021 come poster elettronico e successivamente, il 9 marzo 2021, è stato organizzato un webinar di discussione, aperto sia ai pazienti che agli operatori sanitari (> 80 partecipanti), che ha permesso di apportare le modifiche finali al documento dei PoC.

TABELLA 1 10 principi europei in materia di assistenza per donne e ragazze affette da disturbi emorragici ereditari

1. Accesso equo e qualità in materia di assistenza e trattamento per tutti gli individui affetti da disturbi emorragici, indipendentemente dal genere
2. Diagnosi tempestiva e accurata dei disturbi emorragici nelle donne e nelle ragazze
3. Consapevolezza delle difficoltà aggiuntive affrontate dalle WGBD nel corso della vita
4. Disponibilità di un'assistenza completa secondo un approccio incentrato sulla famiglia
5. Inclusione di un'ostetrica e un ginecologo dedicati nell'ambito del team multidisciplinare
6. Sensibilizzazione delle donne affette da WGBD e delle loro famiglie riguardo al ciclo mestruale e alla relativa gestione
7. Riconoscimento precoce e gestione ottimale dell'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale
8. Disponibilità di una consulenza pre-concepimento e accesso alla diagnostica prenatale
9. Disponibilità di un piano di gestione completo centrato sul paziente per tutta la gravidanza e il periodo post-partum
10. Coinvolgimento delle WGBD in registri, ricerca clinica e innovazione



Ricevuto: 26 aprile 2021 | Aggiornato: 29 giugno 2021 | Accettato: 7 luglio 2021
DOI: 10.1111/hae.14379

3 | RISULTATI

I 10 PoC europei per le WGBD sono indicati nella tabella 1 e illustrati di seguito. È disponibile un'infografica (Figura 2). Tutti e 2.

3.1 | PoC 1 accesso equo e qualità in materia di assistenza e trattamento per tutti gli individui affetti da disturbi emorragici (BD), indipendentemente dal genere

L'utilizzo del termine "emofilia" come nome del centro potrebbe distogliere l'attenzione da altri disturbi emorragici (BD), che si verificano più frequentemente e possono avere un impatto ancora più grave sulle donne e sulle ragazze. La gestione delle WGBD manca attualmente di standardizzazione. Un sondaggio condotto su 59 HTC europei ha mostrato che il 58% dei centri non dispone di ambulatori congiunti di ginecologia e di ematologia e il 42% non dispone di strategie di gestione delle pazienti con eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB).²² L'assenza di competenze e di algoritmi predefiniti per l'assistenza e il trattamento delle WGBD perpetua le disparità. Le WGBD richiedono l'accesso all'assistenza sia per i disturbi emorragici specifici femminili che per quelli di carattere più generico.

Garantire un accesso equo e migliore agli HTC richiede una formazione di tipo generico del personale sanitario per mettere in evidenza che i disturbi emorragici (BD) non si limitano solo agli uomini o all'emofilia, aumentare la sensibilizzazione verso i disturbi emorragici, in particolare quelli specifici femminili, per facilitarne il riconoscimento e una tempestiva richiesta di visita specialistica. Una volta diagnosticati, gli HTC/CCC dovranno garantire l'accesso a un'assistenza multidisciplinare, ai trattamenti e ad una consulenza adeguati.

TABELLA 2 Riepilogo delle azioni suggerite per l'attuazione di ciascun principio in materia di assistenza

PoC	Misure attuative
1. <i>Accesso equo e qualità in materia di assistenza e trattamento per tutti gli individui affetti da disturbi emorragici, indipendentemente dal genere</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Garantire l'accesso all'assistenza sia per i disturbi emorragici specifici per le donne che per quelli di carattere più generico • Assistenza multidisciplinare, trattamenti e consulenza adeguati
2. <i>Diagnosi tempestiva e accurata dei disturbi emorragici nelle donne e nelle ragazze</i>	<p><u>Tempestiva richiesta di visita specialistica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilizzazione del pubblico e del personale sanitario sui cicli mestruali normali e anormali <ul style="list-style-type: none"> ◦ Focalizzazione su pediatri, medici di base, ginecologi, otorinolaringoiatri, dentisti, associazioni di pazienti (PO) • Chiari percorsi e criteri in materia di richieste di visite specialistiche <p><u>Valutazione</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Coinvolgimento di esperti in ematologia nel test dell'emostasi e nell'interpretazione dei risultati • Utilizzo del test di valutazione del sanguinamento (BAT) standardizzato per determinare il fenotipo <p><u>HTC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Approccio sistematico all'identificazione delle femmine portatrici • Registrazione delle WGBD, unitamente a un'opportuna registrazione delle portatrici di emofilia (HC)
3. <i>Consapevolezza delle difficoltà aggiuntive affrontate dalle WGBD nel corso della vita</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilizzazione - WGBD e HCP • Supporto psicologico per i soggetti affetti da disturbi emorragici <ul style="list-style-type: none"> ◦ Migliorare la qualità di vita (QoL), la partecipazione al lavoro/alla scuola e allo sport, la sfera sessuale e riproduttiva • Miglioramento della gestione medica <ul style="list-style-type: none"> ◦ Sensibilizzazione in materia di WGBD ◦ Autogestione più efficace ◦ Piani di trattamento individuali ◦ Soppressione di interventi chirurgici non necessari
4. <i>Disponibilità di un'assistenza completa secondo un approccio incentrato sulla famiglia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ogni incontro con il paziente è un'opportunità per identificare altri familiari affetti/portatrici • Fornire un approccio educativo incentrato sulla famiglia • Transizione fluida dell'assistenza - dai servizi per adolescenti a quelli per gli adulti
5. <i>Inclusione di un'ostetrica e un ginecologo dedicati nell'ambito del team multidisciplinare</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Migliore comunicazione - tra gli operatori sanitari e le WGBD • Piani di gestione multidisciplinari, linee guida cliniche • Piani di assistenza personalizzati incentrati sul paziente
6. <i>Sensibilizzazione delle donne affette da WGBD e delle loro famiglie riguardo al ciclo mestruale e alla sua gestione</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Le associazioni medico-scientifiche e le associazioni di pazienti (PO) hanno appoggiato i programmi educativi adottati localmente dagli HTC/CCC • Informazioni scritte adatte all'età e che tengano conto delle specificità culturali • Assistenza nell'autovalutazione e nella gestione • Strategie pianificate sulla prevenzione e sull'accesso immediato all'assistenza in caso di sanguinamento anomalo
7. <i>Riconoscimento precoce e gestione ottimale dell'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Consapevolezza dell'aumento del rischio di eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB) nell'età del menarca e della peri-menopausa • Valutazione periodica e standardizzata delle perdite ematiche mestruali (PBAC) e dei livelli di ferro • Percorsi chiari per la diagnosi e il trattamento dell'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB) che forniscano un trattamento personalizzato
8. <i>Disponibilità di una consulenza pre-concepimento e accesso alla diagnostica prenatale</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Consulenza pre-concepimento completa e tempestiva (elenchi di controllo) • Disponibilità di opzioni diagnostiche prenatali e discussione sulla sicurezza (percorsi)

Commented [I3]: BAT is Bleeding Assessment Tool. In Italian is : Strumento di valutazione del sanguinamento

9. *Disponibilità di un piano di gestione completo centrato sul paziente per tutta la gravidanza e il periodo post-partum*

- Piani relativi al parto e protocolli di gestione chiari
- Coinvolgimento del paziente e del partner
- Valutazione dei livelli plasmatici dei fattori della coagulazione e dei livelli di ferro
- Consapevolezza/anticipazione/sensibilizzazione sull'emorragia post-partum (PPH) primaria e secondaria
- Anticipare i rischi di emorragia neonatale

10. *Coinvolgimento delle WGBD in registri, ricerca clinica e innovazione*

- Misurazioni degli esiti uniformi definite a livello internazionale
- Acquisizione nelle banche dati di misurazioni degli esiti specifici per i WGBD e per le donne
- Farmacovigilanza e sviluppo di farmaci specifici per il genere
- Coinvolgimento attivo delle WGBD nello scopo e nella progettazione dello studio

Abbreviazioni: Strumento di valutazione del sanguinamento (BAT); ENT, otorinolaringoiatra; GP, medico di base; HC, portatori di emofilia; HCP, personale sanitario; HMB, eccessiva perdita ematica durante la fase mestruale; HTC/CCC, centri per il trattamento e l'assistenza completa dell'emofilia; PBAC, grafico di valutazione dell'emorragia; PO, associazione di pazienti; PoC, principi in materia di assistenza; PPH, emorragia post-partum; QoL, qualità di vita; WGBD, donne e ragazze affette da disturbi emorragici.

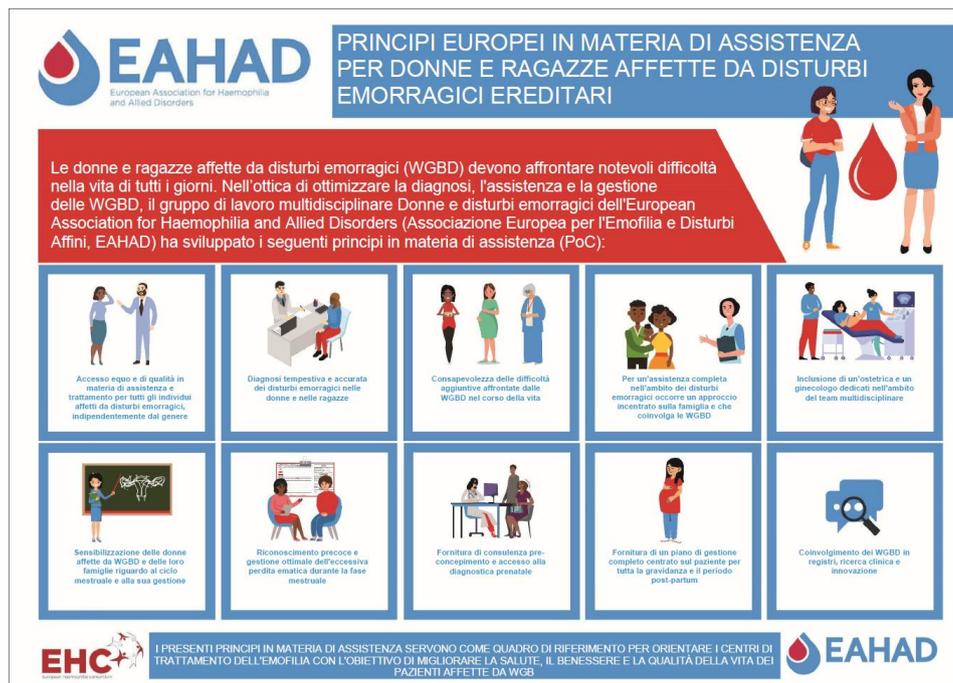


FIGURA 2 Infografica che delinea i dieci principi in materia di assistenza per donne e ragazze affette da disturbi emorragici

3.2 | PoC 2 diagnosi tempestiva e accurata dei disturbi emorragici (BD) nelle donne e nelle ragazze

Significativi ritardi nella diagnosi, che si verificano nella maggior parte dei disturbi emorragici (BD), impediscono una gestione accurata soprattutto per le WGBD.^{3,6,23} L'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB) potrebbe essere il sintomo sentinella di un disturbo emorragico (BD), in particolare nelle adolescenti.²⁴ Gli ostacoli a una diagnosi precoce sono legati al riconoscimento inadeguato dei sintomi, alla mancanza di un'indagine sistematica della famiglia, alla normalizzazione dei sintomi emorragici all'interno dei nuclei familiari affetti da disturbi emorragici (BD) e all'insufficiente consapevolezza tra gli operatori sanitari dell'impatto degli stessi.^{16,18,25}

Nonostante i sintomi emorragici si verifichino frequentemente, l'identificazione delle portatrici di emofilia (HC) è spesso ritardata, anche oltre la gravidanza con potenziali esiti negativi per il nascituro.^{7,8,14,15} Le portatrici di emofilia (HC) con livelli di Fattore VIII o IX < 0,40 IU/mL dovrebbero essere registrati e gestiti come soggetti affetti da emofilia. Le emorragie possono anche verificarsi nelle portatrici di emofilia (HC) con livelli di FVIII/FIX di >0,40 IU/mL, con conseguente riduzione della qualità di vita (QoL).^{14,15,26-28} Una nuova

proposta di nomenclatura delle portatrici di emofilia (HC) riconosce le portatrici di emofilia sintomatiche" come una categoria separata con un fenotipo emorragico, assieme alle donne e alle ragazze con emofilia lieve, moderata o grave.²⁹

I test attivi e gli aggiornamenti periodici sono fondamentali per favorire una diagnosi appropriata. Nelle famiglie affette da disturbi emorragici (BD), la valutazione del livello plasmatico del fattore coagulante e del fenotipo emorragico dovrebbe essere effettuata durante la prima infanzia, unitamente alla sensibilizzazione familiare (PoC 3 e 4) e andrebbe ripetuta prima del menarca (PoC 6 e 8). Qualora sia identificata una mutazione causativa, a tutti i potenziali soggetti affetti/portatrici dovrebbe essere fornita una consulenza genetica, e il test genetico dovrebbe essere eseguito quando si è in grado di comprendere le implicazioni, generalmente nei primi anni dell'età adulta. Si potrebbe anche effettuare un test genetico durante l'infanzia, se supportato da evidenze cliniche (PoC 8).³⁰

La consapevolezza e la conoscenza generalizzata andrebbero aumentate nelle WGBD e negli operatori sanitari, compresi pediatri, medici generici, dentisti e ginecologi. È necessario un ampio coinvolgimento di tipo collaborativo delle associazioni di pazienti e degli HTC/CCC che educino il pubblico e le associazioni mediche su: sintomi dovuti a sanguinamento anomalo (PoC 7); ereditarietà (PoC 8); valutazione del rischio di emorragia; test di laboratorio opportuni;

Commented [I4]: Is 'Active testing' intended as doing continuous checks? And if so, in Italian will be: I continui controlli e gli aggiornamenti periodici

Fase della vita	Infanzia	Adolescenza	Giovane età adulta	Prima del concepimento	Gravidanza	Parto	Allattamento o al seno	Età adulta medio-avanzata	Menopausa
Esigenze educative	Test per i fattori della coagulazione Disturbi emorragici Introduzione di un team multidisciplinare	Ciclo mestruale normale Educazione sessuale Sintomi di carenza di ferro ID(A) Test genetici	PBAC HMB Sanguinamento durante l'ovulazione Terapia ormonale Ereditarietà	Consulenza genetica Le opzioni includono Diagnosi genetica preimpianto (PGD) Prospettive di trattamento attuali	Diagnostica prenatale (PND) Piano di parto nell'ambito di un team multidisciplinare (MD)	Emorragia post-partum (PPH) Primaria Secondaria 10(A) sintomi	Utilizzo sicuro dell'acido tranexamico (TXA) Contraccezione/terapia ormonale	PBAC HMB Opzioni di trattamento a seconda delle decisioni in materia di fertilità	Terapia ormonale Contributo del ginecologo

FIGURA 3 Esigenze educative riguardo alle difficoltà aggiuntive per le WGBD. Abbreviazioni: WGBD, donne e ragazze affette da disturbi emorragici ereditari; HMB, eccessiva perdita ematica durante la fase mestruale; PBAC, grafico di valutazione dell'emorragia; PND, diagnostica prenatale; PGD, diagnosi genetica preimpianto; MD(T), team multidisciplinare; ID(A), carenza di ferro (anemia); PPH, emorragia post-partum; TXA, acido tranexamico; Gynae, ginecologo

nonché criteri di riferimento per gli HTC. Percorsi diagnostici definiti e strumenti di autovalutazione sul sanguinamento potrebbero contribuire a ridurre i ritardi.^{31,32}

3.3 | PoC 3 consapevolezza delle difficoltà aggiuntive affrontate dalle WGBD nel corso della vita

Le WGBD possono presentare sintomi generali di sanguinamento, come epistassi, sanguinamento dopo estrazione dentale, sanguinamento articolare e sanguinamento post-operatorio, ma devono anche affrontare specifiche problematiche femminili (Figura 3). Il sanguinamento eccessivo e/o prolungato può verificarsi durante il ciclo mestruale, specialmente durante il menarca, della perimenopausa, ma anche durante l'ovulazione, in caso di aborto o di interruzione di gravidanza e del parto. Il sintomo più frequente è l'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB) (PoC 7).¹⁶

Le pazienti e gli operatori sanitari non sempre possono essere consapevoli dei tassi e della gravità dell'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB), che può causare morbidità o addirittura mortalità se non trattata.³³ L'emorragia durante l'ovulazione, anche se poco frequente, dovrebbe indurre a considerare la presenza di un disturbo emorragico (BD) soggiacente. Senza una diagnosi precoce, ne può derivare un sanguinamento più o meno importante nel peritoneo che potrebbe richiedere un intervento chirurgico di emergenza e persino l'ovariectomia, compromettendo la fertilità.³⁴ La natura ereditaria delle coagulopatie pone ulteriori sfide nel processo decisionale riproduttivo e nella gestione del parto (PoC 8 & 9).

Le WGBD dovrebbero essere gestite in un HTC in cui la

sensibilizzazione sia degli operatori sanitari che delle pazienti sia considerata fondamentale per prevenire e trattare le complicazioni emorragiche specifiche delle donne. Un piano di trattamento, compresa la scheda del pronto soccorso, frequente nei pazienti affetti da emofilia, è il primo passo per migliorare la qualità dell'assistenza alle WGBD. Questo piano dovrebbe essere aggiornato durante il corso di tutta la vita e includere la gestione delle emorragie specifiche femminili (PoC 7 e 9).

Gli operatori sanitari devono essere consapevoli che i sintomi emorragici, compresi gli ematomi stigmatizzanti, possono comportare specifiche implicazioni fisiche e psicologiche. L'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB) è associata a dolore, stanchezza, scarsa qualità di vita (QoL), assenza dal lavoro o dalla scuola con costi economici significativi, ridotta partecipazione all'attività sportiva e impatta anche sulla sfera sessuale e riproduttiva.^{15,35} Una diagnosi errata e un trattamento insufficiente possono portare a eventi medici indesiderati, come l'isterectomia in giovane età aggravata da emorragie post-operatorie.²⁰ Un migliore riconoscimento e trattamento, oltre ad un supporto multidisciplinare per affrontare i problemi psicosociali, può evitare procedure costose e inutili e problemi a livello sociale.^{36,37} Una buona educazione degli operatori sanitari, delle WGBD e delle loro famiglie aumenta la consapevolezza, permette una migliore assistenza personalizzata e un'autogestione efficace (Figura 2, Tabella 2).

3.4 | PoC 4 Disponibilità di un'assistenza completa secondo un approccio incentrato sulla famiglia

I disturbi emorragici (BD) colpiscono intere famiglie, non solo i singoli individui, a causa dell'ereditarietà, dell'impatto della malattia del singolo paziente sui familiari, dell'impatto sociale, della perdita di produttività, dello stress, dell'ansia e di altre preoccupazioni legate agli eventi emorragici.³⁸⁻⁴¹ L'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB) costituisce una problematica che si ripresenta mensilmente e, anche nella popolazione generale, ha un impatto sulla normale vita quotidiana di un terzo della popolazione femminile. Il tema del ciclo mestruale non è discusso apertamente all'interno delle famiglie e la normalizzazione dell'eccessiva perdita ematica durante la fase mestruale (HMB) all'interno delle famiglie affette da disturbi emorragici si somma all'onere nascosto della patologia.^{17,42,43} Per affrontare questi problemi occorre incoraggiare un cambio di prospettiva negli HTC che vada dall'assistenza al singolo paziente alla sensibilizzazione dei familiari.

Quando si sospetta o si diagnostica un disturbo emorragico (BD) ereditario in una ragazza, entrambi i genitori dovrebbero essere informati sui sintomi emorragici specifici nelle donne (PoC 3, Figura 2). I suggerimenti per la gestione dell'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB) nell'età del menarca forniscono un aiuto ai genitori e facilitano la comunicazione dei problemi a livello ginecologico (PoC 6). Nei programmi di transizione, l'assistenza incentrata sulla famiglia dovrebbe essere bilanciata con l'aumento della responsabilità individuale degli adolescenti per stabilire una nuova base di fiducia sia per il paziente che per i genitori verso le cure dell'adulto.⁴⁴

Per ogni uomo affetto da emofilia possono essere identificate 2,5-5 potenziali e 1,6 effettive portatrici di emofilia (HC) tra i parenti di sesso femminile.⁴⁵ Un'attenzione ristretta agli uomini affetti da emofilia porta a una mancanza di diagnosi delle portatrici sintomatiche e donne/ragazze affette da emofilia, con il rischio di emorragie iatrogene e della compromissione della salute delle articolazioni.^{8,45,46} Oltre all'emofilia, anche a tutte le famiglie con disturbi emorragici (BD) ereditari dovrebbe essere offerto un facile accesso agli HTC. Ogni incontro con il paziente offre l'opportunità di identificare dei familiari affetti (PoC 2), e di fornire l'accesso a test specifici dell'emostasi, un'assistenza completa e una consulenza genetica per i familiari.⁴⁷

Oltre a un approccio di gestione del paziente incentrato sulla famiglia, le famiglie interessate dovrebbero essere informate in merito al modalità di trasmissione ereditaria della malattia, alle opzioni riproduttive e alle barriere comunicative all'interno della famiglia.^{48,49} La consulenza genetica deve riconoscere il ruolo centrale delle esperienze familiari nell'ambito delle scelte/esperienze riproduttive.^{46,50-53} Tutte le WGBD e i partner, inclusi le possibili o accertate portatrici, dovrebbero essere incoraggiati a partecipare all'incontro presso gli HTC/CCC prima di pianificare una gravidanza allo scopo di assicurare il miglior risultato possibile per la madre e il bambino (PoC 8).^{45,48}

3.5 | PoC 5 inclusione di un'ostetrica e un ginecologo dedicati nell'ambito del team multidisciplinare

L'importanza della gestione dei soggetti affetti da disturbi emorragici (BD) da parte di un team multidisciplinare da parte degli HTC è stata riconosciuta da tempo.^{54,55} Per le WGBD, i sintomi emorragici più

comuni durante la vita riproduttiva riguardano il ciclo mestruale e i relativi problemi ginecologici. La gravidanza, il parto e il periodo post-partum sono momenti critici per le WGBD che richiedono un'attenzione specifica.⁵⁶ Tutti gli HTC dovrebbero stabilire e facilitare una stretta collaborazione con il team locale di ostetricia e ginecologia, compresa la ginecologia adolescenziale, con l'obiettivo di migliorare la continuità dei trattamenti per le WGBD e ottimizzarne la gestione.

L'assistenza multidisciplinare può essere fornita tramite cliniche combinate o congiunte, in cui le pazienti incontrano tutti gli operatori sanitari dedicati durante una visita, compresi infermieri e assistenti sociali, se necessario, e questi ultimi forniscano alle donne piani di assistenza personalizzati incentrati sulla paziente. Gli incontri presso le cliniche congiunte, che possono essere erogati sia in presenza, o tramite telemedicina o presso strutture ibride, favoriscono l'interazione tra i pazienti e gli operatori sanitari, migliorano la soddisfazione delle pazienti e riducono le visite in ospedale.⁵⁶ L'integrazione formale di ostetrici/ginecologi nel team multidisciplinare degli HTC aumenta anche la visibilità dei disturbi emorragici (BD) all'interno di questa comunità di operatori sanitari, migliorando la consapevolezza e facilitando la diagnosi precoce.

3.6 | PoC 6 sensibilizzazione delle donne affette da WGBD e delle loro famiglie riguardo al ciclo mestruale e alla relativa gestione

Nel corso della vita, le donne hanno in media 450 cicli mestruali, ogni volta affrontando i problemi emorragici dell'ovulazione e delle mestruazioni.^{57,58} Per migliorare la comprensione e la consapevolezza, gli HTC/CCC dovrebbero sensibilizzare e fornire una consulenza sul ciclo mestruale alle WGBD e alle loro famiglie.

Le consulenze dovrebbero essere accompagnate da informazioni scritte adatte all'età e che tengano conto delle specificità culturali. Ciascuna WGBD dovrebbe imparare cosa è normale/accettabile e previsto durante il menarca, l'ovulazione, le mestruazioni e la menopausa. Gli HTC/CCC e le organizzazioni di pazienti possono aiutare a migliorare la consapevolezza di quali siano i sintomi insoliti, assistere nell'autovalutazione e facilitare un intervento precoce quando necessario per responsabilizzare le WGBD.

Le ragazze adolescenti sono particolarmente a rischio per l'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB) a causa dell'immaturità ovarica e dell'alto tasso di cicli anovulatori.²⁴ Per evitare perdite ematiche anomale durante l'adolescenza, prima della fase del menarca, gli HTC/CCC dovrebbero preparare le ragazze e i loro familiari su cosa aspettarsi e quando richiedere assistenza agli HTC. Progettare strategie di gestione precoci aiuta a prevenire o controllare l'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB)/perdite ematiche in fase ovulatoria, in particolare gli episodi acuti e le loro conseguenze. Gli HTC/CCC dovrebbero rispondere alle esigenze delle ragazze e delle loro famiglie nel pianificare la transizione dai servizi pediatrici a quelli per adulti (PoC 4). Se necessario potrebbe essere consultato un ginecologo specifico per le adolescenti.

La peri-menopausa e la menopausa sono momenti critici, durante i quali la perdita ematica durante il ciclo mestruale può aumentare e i cicli diventano irregolari. Le donne dovrebbero essere informate in anticipo sui cambiamenti durante il ciclo mestruale e sui sintomi della menopausa, e su come/quando accedere all'assistenza medica

specialistica qualora sia necessario. Se si ritiene necessario un intervento chirurgico, sono essenziali una valutazione e una gestione opportuna dei rischi individuali di emorragia allo scopo di prevenire complicazioni legate agli episodi emorragici.^{20,59}

3.7 | PoC 7 riconoscimento precoce e gestione ottimale dell'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale

La segnalazione soggettiva delle perdite ematiche durante il ciclo mestruale può essere inaffidabile e influenzata da barriere culturali e linguistiche.⁶⁰ La durata, l'intensità e la frequenza del flusso mestruale dovrebbero quindi essere registrate utilizzando il grafico di valutazione del flusso mestruale (PBAC), con l'obiettivo di migliorare la consapevolezza, quantificare il flusso mestruale e valutare l'efficacia del trattamento.³² Sia l'emoglobina che le riserve di ferro dovrebbero essere testate periodicamente e gestite in modo opportuno mediante una terapia sostitutiva precoce del ferro.^{61,62} Oltre a queste misure tradizionali, l'assistenza di carattere multidisciplinare degli HTC/CCC dovrebbe concentrarsi sulla soddisfazione delle pazienti, sulla qualità di vita (QoL) e sulla possibilità di contattare la scuola o il posto di lavoro, se necessario.

Nelle WGBD, le opzioni di trattamento per l'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB) includono farmaci antifibrinolitici quali l'acido tranexamico, e anche la terapia sostitutiva dei fattori, terapie ormonali (come i contraccettivi orali), o combinazioni, e raramente soluzioni chirurgiche.⁶³ La considerazione dell'uso di dispositivi intrauterini ormonali (IUD) non dipende dall'età o dalla parità, poiché gli studi hanno identificato tali IUD come un'opzione di trattamento opportuna ed efficace per le adolescenti affette da eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB).⁶⁴ Gli HTC/CCC dovrebbero offrire opzioni di trattamento, personalizzate in base all'età, ai desideri di fertilità/gravidanza, ad altri sintomi ginecologici, alle opinioni della paziente e all'accettazione delle opzioni di trattamento e degli effetti collaterali, rispettando gli aspetti culturali e psicologici.¹⁹

L'eccessiva perdita ematica durante il ciclo mestruale (HMB) nelle WGBD può non essere sempre causata da difetti di coagulazione, ma può essere dovuta a cause strutturali come polipi, fibromi, endometriosi e patologie endometriali. Per questo motivo una stretta collaborazione tra i team ginecologici è essenziale per facilitare le indagini e i trattamenti ginecologici tempestivi e appropriati.

3.8 | PoC 8 Disponibilità di una consulenza pre-concepimento e accesso alla diagnostica prenatale

Le WGBD possono trovarsi di fronte a scelte difficili al momento in cui pianificano di volere una famiglia. Dovrebbe venire offerta una consulenza che affronti il tema del rischio di emorragia per la futura madre, così come il modello di ereditarietà e i rischi per il bambino. Si dovrebbe discutere delle opzioni disponibili per attenuare tali rischi non appena le WGBD si sentono pronte, preferibilmente in più incontri, e dovrebbero sentirsi in grado di compiere scelte libere e senza paura del giudizio altrui.²¹

Per i disturbi emorragici (BD) gravi, le strategie per prevenire la

trasmissione della malattia da un punto di vista genetico includono la diagnosi genetica preimpianto (PGD) e la diagnostica prenatale (PND).⁶⁵ La PGD comporta la fecondazione in vitro con la selezione di embrioni geneticamente testati negativi per la variante genica causativa familiare. Si dovrebbe riservare un tempo sufficiente per discutere l'impatto, i rischi e i benefici della PGD, compresi i rischi di emorragia materna associata alle procedure invasive correlate. La disponibilità della PGD potrebbe essere limitata per motivi finanziari, tecnologici, culturali ed etici; le WGBD dovrebbero essere informate sulle limitazioni e sui criteri utilizzati per permettere l'accesso a tale opzione riproduttiva.⁶⁶

La consulenza in merito al concepimento naturale dovrebbe focalizzarsi sulle probabilità di generare un figlio affetto o una figlia portatrice e su quale fenotipo clinico aspettarsi. Chiari percorsi presso gli HTC dovrebbero garantire la disponibilità di una tempestiva diagnostica prenatale (PND) qualora la madre desideri considerare l'interruzione della gravidanza in caso di un bambino affetto dalla patologia in questione. Questi comprendono opzioni non invasive (in caso di emofilia, determinazione del sesso fetale tramite ecografia o analisi del DNA fetale libero nel plasma materno) e procedure invasive (prelievo dei villi coriali o amniocentesi). I futuri genitori devono essere consapevoli che le procedure invasive di PND comportano un leggero rischio aggiuntivo di aborto spontaneo.^{57,68} In futuro, il DNA fetale libero potrebbe essere sufficientemente sensibile per determinare l'esatto corredo genetico del feto, evitando alla necessità di test invasivi.^{59,70}

Si dovrebbe offrire una diagnostica prenatale (PND) tardiva per orientare la gestione ostetrica nelle gravidanze di feti con un alto rischio di emorragia neonatale durante il parto. Questo implica un'amniocentesi a metà del terzo trimestre e si dovrebbe informare la madre del basso rischio di un parto prematuro.⁷¹

3.9 | PoC 9 Disponibilità di un piano di gestione completo centrato sul paziente per tutta la gravidanza e il periodo post-partum

Le WGBD sono a più alto rischio di emorragia post-partum (PPH) primaria e secondaria, mentre i neonati, che potrebbero ereditare i disturbi emorragici (BD), sono a rischio di emorragia durante il parto, in particolare nei casi di parti con forcipe e ventosa.^{10,12,72,73} Oltre alle ovvie conseguenze fisiche e mediche, l'emorragia post-partum (PPH) ha un potenziale impatto negativo sulla salute mentale. Un'esperienza negativa vissuta durante la fase del parto potrebbe aumentare l'ansia influenzando le gravidanze e i parti futuri.⁷⁴⁻⁷⁶

Occorre tenere sotto controllo i livelli di ferro e trattare la carenza di ferro durante la gravidanza al fine di ridurre il rischio di esiti indesiderati sia materni che neonatali.⁶² Per aumentare il senso di sicurezza e di autonomia durante il parto, i futuri genitori dovrebbero essere coinvolti nell'elaborazione del piano relativo al parto.²¹ Ciò include una discussione su dove avverrà il parto:

presso un centro competente a livello regionale (HTC) o presso un vicino ospedale a livello locale. Per garantire un parto sicuro è fondamentale una comunicazione e una documentazione chiare, fornire un piano relativo al parto ai futuri genitori e a tutti gli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza. Dopo il parto, prima delle dimissioni, le donne dovrebbero essere informate sulla normale lochia (secrezioni vaginali dopo la nascita contenente sangue, muco e tessuto

uterino) e sui sintomi emorragici post-partum (PPH) che possono comparire tardivamente, ed essere consapevoli di come, quando e dove richiedere l'assistenza medica.

Gli HTC devono redigere un piano chiaro e multidisciplinare in previsione del parto, che includa un programma provvisorio a partire dalla 24a settimana per gestire tutte le eventualità, compreso il parto pre-terminale, da modificare alla 28-36a settimana in base alla rivalutazione dello stato della coagulazione e ai risultati della diagnostica prenatale (PND). Dovrà contenere consigli chiari e specifici in merito alla gestione degli eventuali eventi emorragici durante il parto e il post-partum, l'idoneità all'anestesia spinale, i requisiti relativi a eventuali restrizioni fetali per un parto sicuro (se presenti) e la gestione neonatale post-partum.^{45,77-79} Potrebbero essere necessari l'analisi del sangue cordonale e il rinvio a un ematologo pediatrico per l'analisi dell'emostasi dei neonati potenzialmente affetti dalla patologia in questione. Oltre ai trattamenti emostatici specifici, l'acido tranexamico riduce il rischio di emorragia post-partum (PPH) precoce e tardiva, non impedendo l'allattamento al seno.^{73,80-82} Di conseguenza, dovrebbe essere preso in considerazione il suo impiego immediato e anche protratto in seguito al parto per tutte le donne con una maggiore tendenza alle emorragie.

3.10 I PoC 10 coinvolgimento dei WGBD in registri, ricerca clinica e innovazione

I dati sulle WGBD sono limitati. Non esiste un'inclusione standardizzata delle WGBD nei registri a livello internazionale e a livello nazionali e la ricerca clinica sull'impatto e la gestione dei disturbi emorragici (BD) rimane focalizzata principalmente sui soggetti maschili affetti da emofilia.⁸³ Per incrementare la nostra conoscenza delle WGBD, occorre un'inclusione coerente e armonizzata delle WGBD nei registri a livello nazionale e internazionali dei disturbi emorragici (BD). Dovrebbero essere utilizzati dati di misurazione degli esiti uniformi e definiti a livello internazionale per i pazienti (specifici per le donne) nell'ottica di permettere una migliore comprensione dell'impatto dei disturbi emorragici (BD) nelle donne e di quali trattamenti riducano efficacemente le emorragie specifiche delle donne e le relative conseguenze.

Non si riconosce a sufficienza il fatto che le differenze legate al genere hanno un impatto sulla farmacocinetica, ostacolando l'ottimizzazione terapeutica.⁸³ Si dovrebbe prestare maggiore attenzione alla farmacovigilanza e allo sviluppo di farmaci specifici di genere.

Per garantire il trattamento migliore delle WGBD e la valutazione dei risultati, questo gruppo di pazienti dovrebbe essere coinvolto nella ricerca clinica, così come nello sviluppo dello studio, nella progettazione dello stesso e nei comitati scientifici. I protocolli di studio dovrebbero prevedere dati di misurazione degli esiti specifici per le donne. Solo allora si potrà veramente parlare di innovazione medica volta a migliorare la qualità di vita (QoL) delle WGBD.

3.11 I Limitazioni e difficoltà

I diversi sistemi sanitari avranno diversi vincoli sulle risorse disponibili per l'attuazione del cambiamento. Pertanto, le sfide associate all'introduzione dei presenti principi in materia di assistenza (PoC)

varieranno a livello internazionale e anche all'interno dei singoli Paesi a seconda dei servizi disponibili a livello locale. Incoraggiamo ciascun HTC/CCC a esaminare la fattibilità dell'implementazione dei principi in materia di assistenza (PoC) e a dare priorità in base alle risorse attualmente disponibili e alle aree con maggiore necessità di sviluppo. Un primo e importante passo per ciascun HTC/CCC è di stabilire una solida relazione con un servizio associato di ginecologia/ostetricia, che accelererà i miglioramenti relativi agli altri principi in materia di assistenza (PoC). Con l'aumento della disponibilità di consultazioni mediante telemedicina, anche questa opzione dovrebbe essere esplorata per facilitare le interazioni con i pazienti in un modo potenzialmente efficace in termini di tempo e di costi, in particolare per le località remote.

4 I CONCLUSIONI

Sono stati definiti dieci principi in materia di assistenza (PoC) per le WGBD sulla base di un processo iterativo all'interno della comunità europea dei soggetti affetti da disturbi emorragici (BD). I presenti principi in materia di assistenza (PoC) possono servire come punto di riferimento per migliorare la consapevolezza delle difficoltà delle WGBD e favorire la loro diagnosi e la gestione multidisciplinare completa. Essi offrono un quadro di riferimento per gli HTC/CCC allo scopo di fornire un'assistenza equa a tutte le WGBD, sia nei loro servizi che in altre strutture sanitarie. Ci si aspetta che l'implementazione e l'aderenza ai principi in materia di assistenza sanitaria (PoC) abbiano un impatto positivo sulla qualità di vita (QoL) delle WGBD, migliorando la loro partecipazione alla vita sociale e il loro coinvolgimento nell'assistenza clinica e nella ricerca. I potenziali limiti e le sfide riguardanti l'implementazione dei presenti principi in materia di assistenza (PoC) rimangono da valutare, così come il loro impatto sulle esperienze future delle WGBD, nell'ottica di garantire un'adeguata adozione e rappresentazione in relazione alla razza, etnia, cultura e determinanti sociali dei fattori di salute.

RICONOSCIMENTI

Il presente progetto è stato interamente sponsorizzato dalla European Association for Haemophilia and Allied Disorders (Associazione Europea per l'Emofilia e Disturbi Analoghi) senza alcun finanziamento di tipo commerciale. Desideriamo inoltre ringraziare Dawn Rotellini (World Federation of Hemophilia e National Haemophilia Foundation), Maha Othman (International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis chair), Kerry Funkhouser (Foundation for Women and Girls with Blood Disorders) e Amanda Bok (European Haemophilia Consortium CEO) per il loro aiuto e supporto. Infine, desideriamo esprimere la nostra gratitudine a tutti i pazienti e agli operatori sanitari che hanno fornito un contributo e un feedback durante il progetto.

CONFLITTO DI INTERESSI

Il dottor van Galen ha ricevuto sovvenzioni di ricerca illimitate da parte di CSL Behring e Bayer e Octapharma e compensi per i suoi interventi da parte di Takeda, CSL Behring e Bayer. Il dottor Lavin ha ricevuto onorari di consulenza svolte per Takeda e ha partecipato a un comitato consultivo svolto per Trembeau Pharmaceuticals, ed è stato consulente

per Sobi. D. Pollard ha ricevuto onorari per i suoi interventi da parte di CSL, Roche-Chugai, NovoNordisk, Sobi, Takeda e onorari di consulenza da BioMarin, CSL, Takeda, Roche, NovoNordisk. Il dottor d'Oiron è stato consulente per Baxalta/Shire, Bayer, Biomarin, CSL Behring, LFB, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer, Roche e Sobi, Spark ed è stato relatore invitato per Baxalta/Shire, Bayer, CSL Behring, LFB, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer, Roche e Sobi. Il dottor Khair ha ricevuto sovvenzioni di ricerca illimitate da parte di CSL Behring, Pfizer, Roche, SOBI, uniQure e compensi per consulenze/presentazioni da parte di Bayer, Biomarin, CSL Behring, HCD Economics, Novo Nordisk, Pfizer Roche, SOBI e Takeda. Il dottor Fischer ha ricevuto onorari come relatore da parte di Bayer, Baxter/Shire, SOBI/Biogen, CSL Behring, NovoNordisk; ha svolto consulenze per Bayer, Biogen, CSL-Behring, Freeline, NovoNordisk, Roche e SOBI; e ha ricevuto finanziamenti alla ricerca da parte di Bayer, Baxter/Shire, Novo Nordisk, Pfizer e Biogen. La dottoressa Gomez ha ricevuto sovvenzioni illimitate per la ricerca da parte di Bayer e Pfizer, nonché consulenze e compensi per i suoi interventi da parte di Bayer, Biomarin, BPL, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Sobi e Takeda. Il Prof. Abdul-Kadir ha ricevuto compensi per lezioni/contributi educativi da parte di Pfizer, NovoNordisk, Takeda e ViforParma.

Nessuno degli altri autori ha conflitti di interesse da dichiarare.

Open Researcher and Contributor ID (ORCID)

Karin van Galen  <https://orcid.org/0000-0003-3251-8595>

Michelle Lavin  <https://orcid.org/0000-0003-2999-4216>

Kathelijn Fischer  <https://orcid.org/0000-0001-7126-6613>

Kate Khair  <https://orcid.org/0000-0003-2001-5958>

Keith Gomez  <https://orcid.org/0000-0002-8934-0700>

Roseline d'Oiron  <https://orcid.org/0000-0002-4843-7805>

Rezan Abdul-Kadir  <https://orcid.org/0000-0002-2684-1006>

REFERENCES

- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet*. 1998;351:485-489.
- Knol HM, Mulder AB, Bogchelman DH, Kluin-Nelemans HC, van der Zee AG, Meijer K. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:e1-7.
- Srivaths LV, Zhang QC, Byams VR, et al. Differences in bleeding phenotype and provider interventions in postmenarchal adolescents when compared to adult women with bleeding disorders and heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2018;24:63-69.
- Weyand AC, James PD. Sexism in the management of bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5:51-54. <https://doi.org/10.1002/rth2.12468>
- Jacobson AE, Vesely SK, Brien SHO, Campbell J. Patterns of von Willebrand disease screening in girls and adolescents with heavy menstrual bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018;131:1121-1129.
- Atiq F, Saes JL, Punt MC, et al. Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders. *EClinicalMedicine*. 2021;32:100726.
- Balak DMW, Gouw SC, Plug I, Van der Born JG. Prenatal diagnosis for haemophilia: a nationwide survey among female carriers in the Netherlands. *Haemophilia*. 2012;18:584-592. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02742.x>
- Maclean PE, Fijnvandraat K, Beijlevelt M, Peters M. The impact of unaware carriership on the clinical presentation of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10:560-564.
- Nau A, Gillet B, Guillet B, et al. Bleeding complications during pregnancy and delivery in haemophilia carriers and their neonates in Western France: an observational study. *Haemophilia*. 2020;26:1046-1055. <http://doi.org/10.1111/hae.14117>
- Punt MC, Waning ML, Mauser-Bunschoten EP, et al. Maternal and neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in women with Von Willebrand disease: a systematic review. *Blood Rev*. 2020;39:100633.
- Punt M, Ruigrok ND, Bloemenkamp KWM, Schutgens REG, Kremer Hovinga ICL, van Galen KPM. Obstetrical bleeding in women with MYH9-related disease — A systematic review. *Haemophilia*. 2020;27:e278-e283. <http://doi.org/10.1111/hae.14147>
- Punt MC, Schuitema PCE, Bloemenkamp KWM, Hovinga Kremer, I CL, van Galen KPM. Menstrual and obstetrical bleeding in women with inherited platelet receptor defects — A systematic review. *Haemophilia*. 2020;26:216-227.
- Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the centers for disease control and prevention universal data collection system. *Haemophilia*. 2017;23:207-214.
- Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108:52-56.
- Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015;170:223-228.
- Noone D, Skouw-Rasmussen N, Lavin M, van Galen KPM, Kadir RA. Barriers and challenges faced by women with congenital bleeding disorders in Europe: results of a patient survey conducted by the European Haemophilia Consortium. *Haemophilia*. 2019;25:468-474.
- Arya S, Wilton P, Page D, et al. "Everything was blood when it comes to me": understanding the lived experiences of women with inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2020;18:3211-3221.
- Arya S, Wilton P, Page D, et al. "They don't really take my bleed seriously": barriers to care for women with inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1506-1514.
- Mauser-Bunschoten EP, Kadir RA, Laan ETM, et al. Managing women-specific bleeding in inherited bleeding disorders: a multidisciplinary approach. *Haemophilia*. 2021;27:463-469. <http://doi.org/10.1111/hae.14221>
- Eising HP, Sanders YV, De Meris J, Leebeek F, Meijer K. Women prefer proactive support from providers for treatment of heavy menstrual bleeding: a qualitative study in adult women with moderate or severe Von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2018;24:950-956.
- Punt MC, Aalders TH, Bloemenkamp KWM, et al. The experiences and attitudes of hemophilia carriers around pregnancy: a

Field Code Changed

Field Code Changed

Field Code Changed

Formatted: French (Belgium)

- qualitative systematic review. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1626-1636.
22. van Galen KPM, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, et al. Clinical management of woman with bleeding disorders: a survey among European haemophilia treatment centres. *Haemophilia.* 2020;26:657-662.
 23. Sidonio RF, Haley KM, Fallaize D. Impact of diagnosis of von Willebrand disease on patient outcomes: analysis of medical insurance claims data. *Haemophilia.* 2017;23:743-749.
 24. Zia A, Jain S, Kouides P, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica.* 2020;105:1969-1976.
 25. van Galen KPM, Sanders YV, Vojinovic U, et al. Joint bleeds in von Willebrand disease patients have significant impact on quality of life and joint integrity: a cross-sectional study. *Haemophilia.* 2015;21:e185-e192.
 26. Gilbert L, Paroskie A, Gailani D, Debaun M, Sidonio R. Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. *Haemophilia.* 2015;21:761-765.
 27. Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Baghaei F. Association between bleeding tendency and health-related quality of life in carriers of moderate and severe haemophilia. *Haemophilia.* 2015;21:742-746.
 28. Young JE, Grabell J, Tuttle A, et al. Evaluation of the self-administered bleeding assessment tool (Self-BAT) in haemophilia carriers and correlations with quality of life. *Haemophilia.* 2017;23:e536-e538. <https://doi.org/10.1111/hae.13354>
 29. van Galen K, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. New Hemophilia Carrier Nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC on Factor VIII, Factor IX and rare coagulation disorders and Women's Health issues in Thrombosis and Hemostasis. submitted.
 30. Winkoff R, Lee C. Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23:S43-S47.
 31. Deforest M, Grabell J, Albert S, et al. Generation and optimization of the self-administered bleeding assessment tool and its validation as a screening test for von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2015;21:e384-e388.
 32. Higham J, O'Brien P, Shaw R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obs Gynaecol.* 1990;97:734-739.
 33. Von Willebrand, E. Hereditar Pseudoheemophilii. *Haemophilia.* 1999;5:223-231. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1>
 34. Hoffman R, Brenner B. Corpus luteum hemorrhage in women with bleeding disorders. *Women's Heal.* 2009;5:91-95.
 35. Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol.* 2002;100:683-687.
 36. Frick KD, Clark MA, Steinwachs DM, et al. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment. *Women's Heal.* 2009;19:70-78.
 37. Hurskainen R, Aalto AM, Teperi J, et al. Psychosocial and other characteristics of women complaining of menorrhagia, with and without actual increased menstrual blood loss. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108:281-285.
 38. von Mackensen S, Myrin Westesson L, Kavakli K, et al. The impact of psychosocial determinants on caregivers' burden of children with haemophilia (results of the BBC study). *Haemophilia.* 2019;25:424-432.
 39. Recht M, Neufeld EJ, Sharma VR, et al. Impact of acute bleeding on daily activities of patients with congenital hemophilia with inhibitors and their caregivers and families: observations from the dosing observational study in hemophilia (DOSE). *Value Heal.* 2014;17:744-748.
 40. Barlow JH, Stapley J, Ellard DR. Living with haemophilia and von Willebrand's: a descriptive qualitative study. *Patient Educ Couns.* 2007;68:235-242.
 41. Duncan A, Kellum A, Peltier S, Cooper DL, Saad H. Disease burden in patients with glanzmann's thrombasthenia: perspectives from the glanzmann's thrombasthenia patient/caregiver questionnaire. *J Blood Med.* 2020;11:289-295.
 42. VanderMeulen H, Petrucci J, Floros G, Meffe F, Dainty KN, Sholzberg M. The experience of postpartum bleeding in women with inherited bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3:733-740.
 43. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, Braat DDM, Nap AW. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220:569.e1-569.e7.
 44. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PHB. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16:848-857.
 45. d'Oiron R, O'Brien S, James AH. Women and girls with haemophilia: Lessons learned. *Haemophilia.* 2021;27(S3):75-81. <https://doi.org/10.1111/hae.14094>
 46. Gillham A, Greyling B, Wessels TM, et al. Uptake of genetic counseling, knowledge of bleeding risks and psychosocial impact in a south african cohort of female relatives of people with hemophilia. *J Genet Couns.* 2015;24:978-986.
 47. Bernard W, Lambert C, Henrard S, Hermans C. Screening of haemophilia carriers in moderate and severe haemophilia A and B: prevalence and determinants. *Haemophilia.* 2018;24:e142-e144.
 48. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia.* 1999;5(2):77-83. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1999.00288.x>
 49. Shah LL, Daack-Hirsch S, Ersig AL, Paik A, Ahmad F, Williams J. Family relationships associated with communication and testing for inherited cardiac conditions. *West J Nurs Res.* 2019;41:1576-1601.
 50. Thomas S, Herbert D, Street A, Barnes C, Boal J, Komesaroff P. Attitudes towards and beliefs about genetic testing in the haemophilia community: a qualitative study. *Haemophilia.* 2007;13(5):633-641. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01454.x>
 51. Boardman, FK, Hale, R, Gohel, R, Young, PJ. Preventing lives affected by hemophilia: a mixed methods study of the views of adults with hemophilia and their families toward genetic screening. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:1-19.
 52. Leuzinger-Bohleber M, Teising M. 'Without being in psychoanalysis I would never have dared to become pregnant': psychoanalytical observations in a multidisciplinary study concerning a woman undergoing prenatal diagnostics. *IntJ*

- Psychoanal. 2012;93:293-315.
53. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14:361-374.
 54. Lee CA, Chi C, Shiltagh N, et al. Review of a multidisciplinary clinic for women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2009;15:359-360.
 55. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2013;19(4):1-10.
 56. Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, et al. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia*. 2000;6:643-648.
 57. Kadir RA, Edlund M, Von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2010;16:832-839.
 58. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152:133-137.
 59. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Womens Health*. 2018;18:1-13.
 60. Breyman C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2017:152-159.
 61. Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breyman C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol*. 2018;11:727-736.
 62. Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: an update on management. *Thromb Res*. 2017;151:S70-S77.
 63. Parks MA, Zwayne N, Temkit M. Bleeding patterns among adolescents using the levonorgestrel intrauterine device: a single institution review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33:555-558.
 64. Michaelides K, Tuddenham E, Turner C, Lavender B, Lavery S. Live birth following the first mutation specific pre-implantation genetic diagnosis for haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2006;95:373-279.
 65. Peyvandi F, Garagiola I, Mortarino M. Prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis: novel technologies and state of the art of PGD in different regions of the world. *Haemophilia*. 2011;17:14-17.
 66. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54:442-451.
 67. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003252.pub2>
 68. Tsui NBY, Kadir RA, Chan KC, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of hemophilia by microfluidics digital PCR analysis of maternal plasma DNA. *Blood*. 2011;117:3684-3691.
 69. Vermeulen C, Geeven G, de Wit E, et al. Sensitive monogenic noninvasive prenatal diagnosis by targeted haplotyping. *Am J Hum Genet*. 2017;101:326-339.
 70. Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia*. 2013;19:904-907.
 71. Punt MC, Waning ML, Mauser-Bunschoten EP, et al. Maternal and neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in hemophilia carriers: a systematic review. *Blood Rev*. 2021;100826.
 72. Hawke L, Grabell J, Sim W, et al. Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. *Haemophilia*. 2016;22:906-911.
 73. Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Descamps P, Marpeau L. Long-term psychological impact of severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:615-620.
 74. Thompson JF, Ford JB, Raynes-Greenow CH, Roberts CL, Ellwood DA. Women's experiences of care and their concerns and needs following a significant primary postpartum hemorrhage. *Birth*. 2011;38:327-335.
 75. Gottvall K, Waldenström U. Does a traumatic birth experience have an impact on future reproduction?. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2002;109:254-260.
 76. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2011;17(1):20-30.
 77. Leebeek FWG, Duvekot J, Kruij MJH. A. How I manage pregnancy in carriers of hemophilia and patients with von Willebrand disease. *Blood*. 2020;136:2143-2150.
 78. Kouides P. Present day management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Expert Rev Hematol*. 2016;9:987-995.
 79. Shakur H, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with postpartum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:2105-2116.
 80. Saccone G, Della Corte L, D'Alessandro P, et al. Prophylactic use of tranexamic acid after vaginal delivery reduces the risk of primary postpartum hemorrhage. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2020;33(19):3368-3376. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1571576>
 81. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2014;9:407-410.
 82. Byams VR, Beckman MG, Grant AM, Parker CS. Developing a public health research agenda for women with blood disorders. *J women's Heal*. 2010;19:1231-1234.
 83. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:143-157.
- 0.1 van Galen K, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, et al. Principi europei in materia di assistenza per donne e ragazze affette da disturbi emorragici ereditari. *Haemophilia*. 2021;27:837-847. <https://doi.org/10.1111/hae.14379>